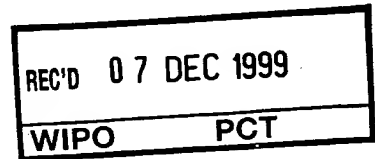


4



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

EP 99/8169

Bescheinigung

Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Heterozyklisch-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, deren Herstellung und Anwendung“

am 16. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 2. November 1999
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Hoiß

Aktenzeichen: 198 52 801.9

M

15

01

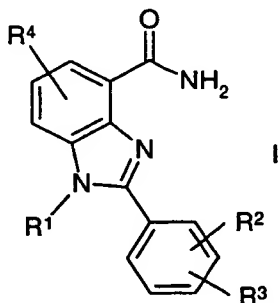
99

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

10



15

worin

20

R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei

R^{11} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und

25

R^2 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{21}R^{22}$, $NH-CO-R^{23}$, OR^{21} , wobei

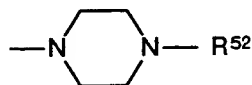
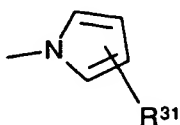
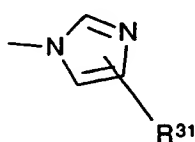
R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und

30

R^{23} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

 R^3

35



40

und

R^{31} Wasserstoff, CHO und $-(CH_2)_o-(CHR^{32})_m-(CH_2)_n-R^5$, wobei

R^{32} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, OH und O- C_1 - C_4 -Alkyl, m, o unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

45

758/98 AP/ER 16.11.1998

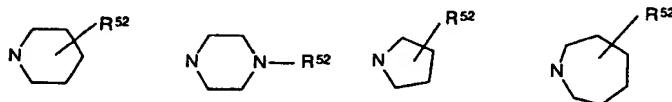
JP

M 16.1.99
2

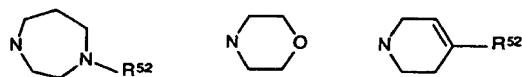
R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

- 5 R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und
R⁴³ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

10 R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste



15



20 wobei

R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

- 25 R⁵² Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder
- 30 zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann,

35 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

40 2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R² in 3-Position und R³ in 4-Position oder R² in 4-Position und R³ in 3-Position zum Benzimidazolring steht.

45 3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R¹ und R⁴ Wasserstoff bedeuten.

10.01.99

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

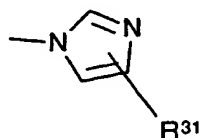
R^2 Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, Nitro, CN, NH_2 , $O-C_1-C_4$ -Alkyl bedeutet.

5

Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei

(i) für R^3 gleich

10



15

R^{31} Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$ bedeutet, wobei

p 1 oder 2 bedeutet und

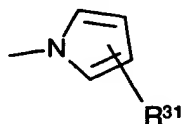
R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1-C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino, OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, CN, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, bedeuten kann.

20

25

(ii) für R^3 gleich

30



35

R^{31} Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$ bedeutet, wobei

p 1 oder 2 bedeutet und

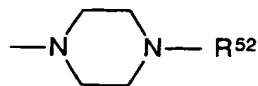
R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1-C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino, OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, CN, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, bedeuten kann.

40

45

11.10.1994

4

und (iii) für R³ gleich

5

wobei R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R² Wasserstoff bedeutet.
6. Arzneimittel enthaltend neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
9. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
10. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.

11.10.1955

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
5
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
10
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
15
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
20
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revasculariation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
25
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
30
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
35
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
40

M 10.1.99
6

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Heterozyklisch-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 2-Phenylbenzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J.Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv.Radiat.Biol.*, 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei eine Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben : C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo.Pharmacol.* 1988, 22, 303) .

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int.J.Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

- 5 Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W.Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C.Szabo et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur.J.Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

- 15 Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br.J.Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

- 2-Phenylbenzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So sind
20 in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggregation aufgeführt. Halogen-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, die am Phenyl-Ring substituierte Amin-Reste tragen, sind in WO
25 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

Ebenfalls sind 2-Phenyl-benzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist.

- 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring
30 Alkyloxy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z.B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls 4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung ein Pyridyl-Rest tragen, sind in WO
35 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

- Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazol-4-amiden ist in
J.Chem.Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307 beschrieben worden. Analoge Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte
40 Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J.Med.Chem. 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring
45 noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF₃, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschriebenen Derivate

M 15. 1. 99
3

als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

- 5 In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann.
- 10 Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen.
- 15 Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender
- 20 Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

- Es wurde überraschender weise gefunden, daß 2-Phenyl-benzimidazole, die am Phenyl-Ring mit heterozyklische Ringe, die gegebenenfalls noch substituiert sind, gut wirksame PARP-Inhibitoren
- 25 darstellen. Weiterhin weisen einige dieser neuen Verbindungen eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit auf und zeigen somit hier einen deutlichen Vorteil.

- In der vorliegenden Erfindung werden neue 2-Phenylbenzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionslösung ermöglicht.

- 35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I:

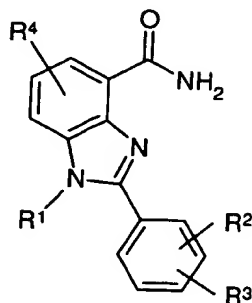
40

45

5

10

worin



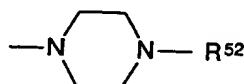
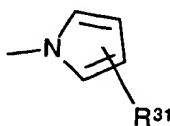
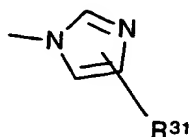
- 15 R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei
 R^{11} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und

- 20 R^2 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{21}R^{22}$, $NH-CO-R^{23}$, OR^{21} , wobei

- 25 R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und
 R^{23} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

 R^3

30



- 35 und
 R^{31}

Wasserstoff, CHO und $-(CH_2)_o-(CHR^{32})_m-(CH_2)_n-R^5$, wobei

- R^{32} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, OH und O- C_1 - C_4 -Alkyl, unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und
 m, o 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und
 n

40

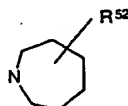
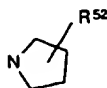
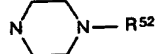
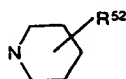
- R^4 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, $NR^{41}R^{42}$, $NH-CO-R^{43}$, OR^{41} , wobei

- 45 R^{41} und R^{42} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und
 R^{43} C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

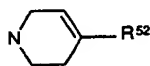
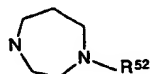
5

R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste

5



10



wobei

15

R⁵¹

Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

20

R⁵²

Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

30

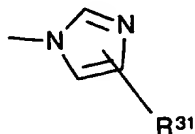
Bevorzugte Positionen für den Rest R² in der allgemeinen Formel I sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R³ ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum Benzimidazolring bevorzugt.

Die bevorzugte Bedeutung von R¹ ist Wasserstoff.

35 Die bevorzugte Bedeutung von R² ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CN, NH₂, O-C₁-C₄-Alkyl. Besonders bevorzugt ist R² gleich Wasserstoff.

Für R³ gleich

40



45

M 15.1.99
6

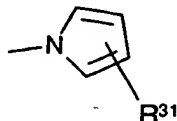
ist die bevorzugte Bedeutung von R^{31} ist Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$, wobei

p 1 oder 2 bedeutet und

- 5 R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1-C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O- C_1-C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, 10 Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino, OH, O- C_1-C_4 -Alkyl, CN, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, bedeuten kann.

Für R^3 gleich

15



20

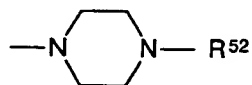
ist die bevorzugte Bedeutung von R^{31} ist Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$, wobei

p 1 oder 2 bedeutet und

- 25 R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1-C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O- C_1-C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, 30 Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino, OH, O- C_1-C_4 -Alkyl, CN, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, bedeuten kann.

Für R^3 gleich

35



40

ist die bevorzugte Bedeutung von

- 45 R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1-C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O- C_1-C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom,

11.10.1997

Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

5 Die bevorzugte Bedeutung von R⁴ ist Wasserstoff.

Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der obigen bevorzugten Bedeutungen.

- 10 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerereine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit
- 15 den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte
- 25 der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

- 30 Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

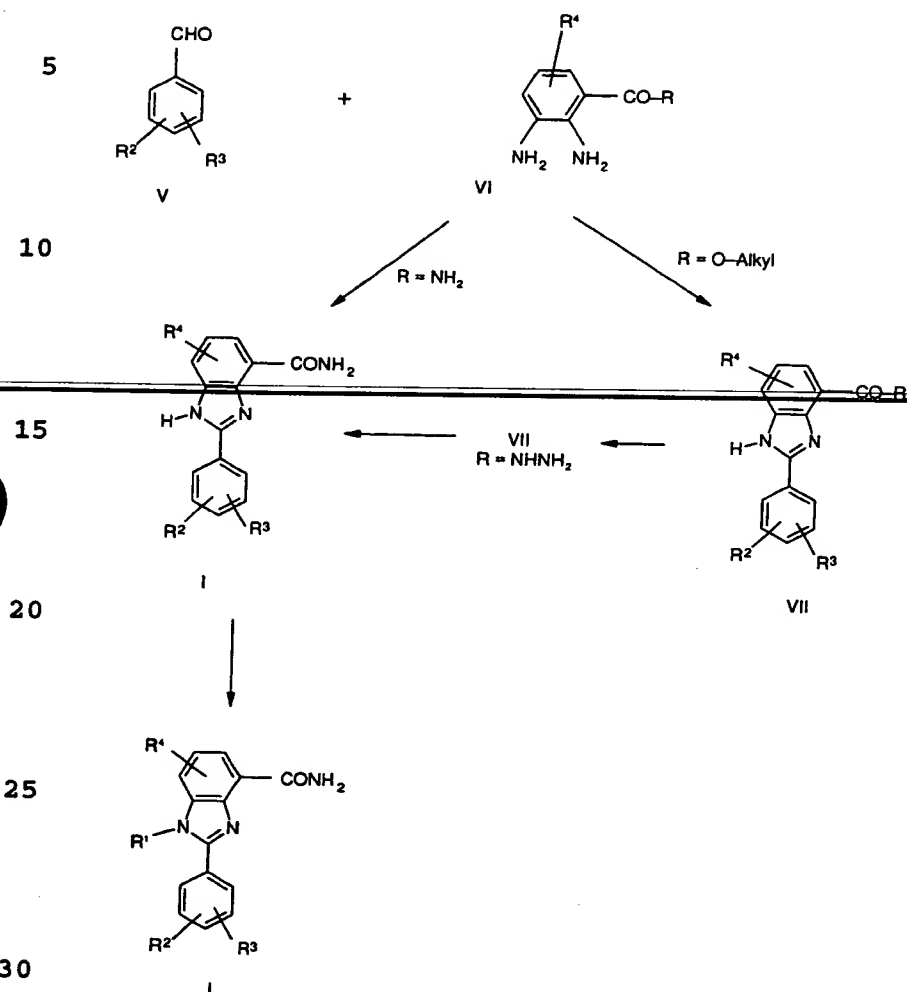
- 35 Die Herstellung der erfindungsgemäßen 2-Phenylbenzimidazole I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 1-3 skizziert wurden.

40

45

M 16. 1. 1999

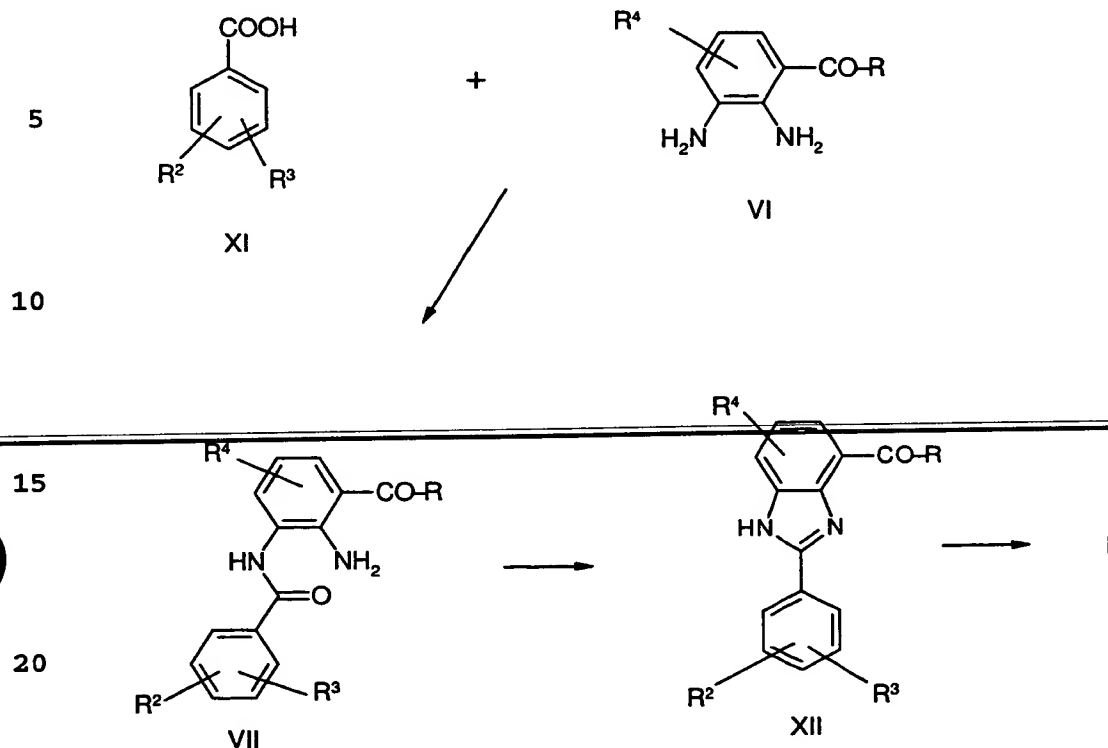
Syntheschema 1



Durch Kondensation von Benzaldehyden V mit Phenyldiaminen VI erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80-120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmitteln wie Kupfer-II-Salzen, die als wässrige Lösung zugesetzt werden.

M 15.1.99

Syntheschema 2



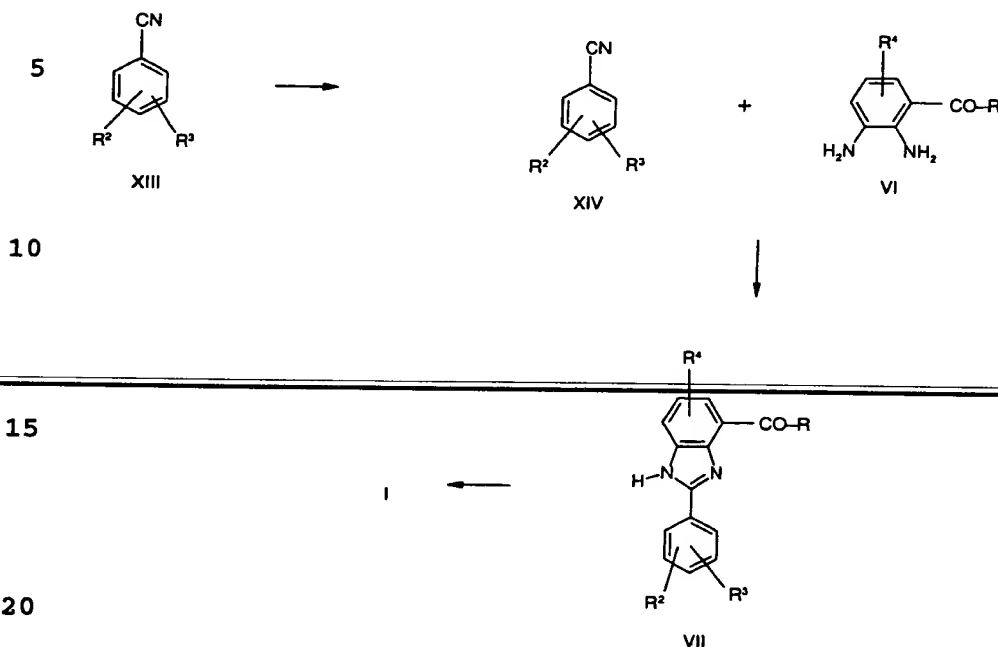
Wenn in dem Phenylendiamin XII R = NH₂ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester XII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln, wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80-130°C, umsetzen, wobei ein Hydrazid XII (R = NHNH₂) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

Eine Einführung des Restes R₁ am Benzimidazol-Rest in I (R₁ = H) gelingt unter üblichen Alkylierungsbedingungen, wie sie zum Beispiel in J.Het.Chem. 1995, 32, 707f und in Tetrahedron 1994, 50, 5535, I), wobei allerdings der Reaktionspartner R₁-L (L = Abgangsgruppe wie Cl, Br. Und J) eingesetzt werden muß.

M 16 11 99

10

Synthesschema 3



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden V kann man auch Benzoessäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIII (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde V. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoessäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60-180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren bei erhöhter Temperatur, wie 60-200°C, arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017 beschrieben sind.

11 15 11 11

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten 2-Phenylbenzimidazole I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

- 5 Die inhibitorische Wirkung der substituierten 2-Phenylbenzimidazole I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wurde. Die 2-Phenylbenzimidazole I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 10 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw.

-
- 15 wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

- 20 Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

- Die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I 25 können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, 30 wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, 35 die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Bei- 45

12

spiel Beinarterien, dienen. Zudem können die 2-Phenylbenzimidazole I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis dienen.

5

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittel-hilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

- 10 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

15

Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen

- 20 verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arznei-mittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere

- 25 Bere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

- 35 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

- Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

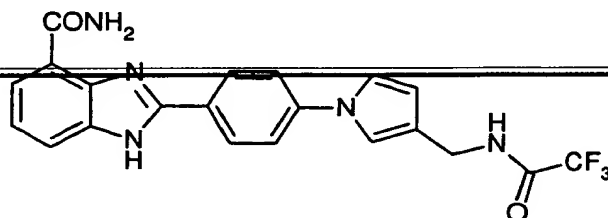
45

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel 1

10 2(4(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15



20 a) 2(4-Nitrophenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

1.5g (8.3mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 1.1 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 50 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 1.6g (10.8mMol) 4-Nitrobenzaldehyd, gelöst in 150ml Methanol, innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Danach wurden 2.2g (10.8mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 100ml warmen Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 3ml 32%iger Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 3.1g Natriumsulfid-Hydrat in 50ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 2.2g des Zwischenproduktes.

40 b) 2(4(4-Nitro-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

Zu 2.1g (6.7mMol) der Zwischenverbindung 1a in 25ml Ethanol wurden 1.7ml (34mMol) Hydrazinhydrat gegeben und alles für 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der so

erhaltene Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und erneut abgesaugt, wonach man 1.7g der Zwischenverbindung erhielt.

c) 2(4(4-Amino-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

Zu 1.7g (5.7mMol) der Zwischenverbindung 1b in 120ml Ethanol/Essigsäure (5/1) wurden ca. 1g Palladium-Kohle (10%ig) und alles mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 70ml eines Gemisches aus Dimethylformamid und Wasser (7/3) gelöst. Anschließend wurden 2g Raney-Nickel zugegeben und alles für 4h auf 100°C erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Ether dispergiert und abgesaugt, wobei man 1.5g des Produktes erhielt.

15

d) 2(4(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20

1.4g (5.6mMol) der Zwischenverbindung 1c und 1.8g (6.9mMol) 2,5-Dimethoxy-3-(trifluoracetamidomethyl)tetrahydrofuran wurden in 50ml konzentrierter Essigsäure gegeben und für 10 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch an Kieselgel mit dem Fließmittel Essigester gereinigt. Man erhielt 1.9g des Produktes.

25

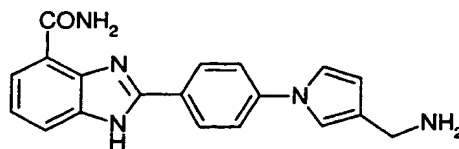
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 4.3(2H), 6.3(1H), 7.35(1H), 7.5(1H), 7.7-7.9(5H), 8.3(2H), 9.4(1H) und 9.9(1H)ppm.

30

Beispiel 2

2(4(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35



40

1.7g (4mMol) des Beispiels 1 wurden in 70ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung aus 0.38g(15.9mMol) Lithiumhydroxid in 25ml Wasser versetzt. Alles wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und das organische Lösungsmittel im

45

15

Vakuum entfernt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 0.87g des Produktes.

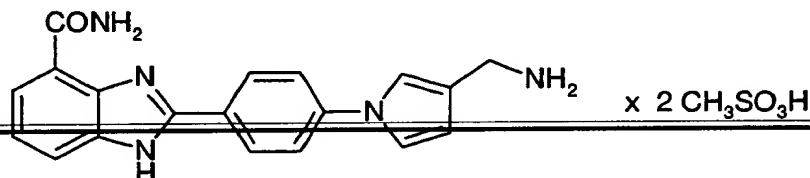
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 4.4 (2H), 7.0 (NH) und 7.8-8.4 (11H) ppm.

5

Beispiel 3

2 (4 (3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Methan-sulfonsäure

10



15

20

0.1g des Produktes aus Beispiel 2 wurden in 2ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 20.5µL Methansulfonsäure, verdünnt mit 5ml Wasser, versetzt. Man verdünnte anschließend noch mit Wasser und lyophilisierte danach die so erhaltene Lösung, wobei man 117mg des Produktes erhielt.

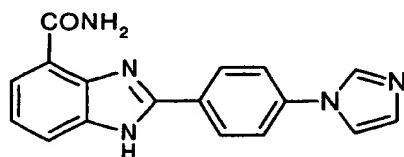
25

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2.45 (6H), 4.0 (2H), 6.4 (1H), 7.2-8.4 (11H) und 9.1 (NH) ppm.

Beispiel 4

30

2 (4 (1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid



35

a) 2 (4 (1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

40

1g (5.5mMol) 2,3-Diaminobenzoesäureethylester und 0.7 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 13 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 1.24g (7.2mMol) 4-Imidazol-1-ylbenzaldehyd, gelöst in 25ml Methanol, innerhalb von 30Minuten zugetropft. Danach wurden 1.4g (7.2mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 19ml warmen Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 2.25ml 32%iger Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 2.13g Natriumsul-

45

16

fid-Hydrat in 15ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 1.7g des Zwischenproduktes.

b) 2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

Zu 1.6g (5.0mmol) der Zwischenverbindung 4a in 30ml Butanol wurden 5ml Hydrazinhydrat gegeben und alles für 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 0.55g der Zwischenverbindung.

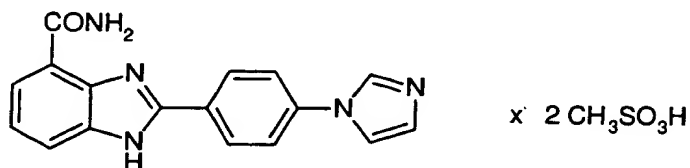
c) 2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Zu 0.53g (1.7mmol) der Zwischenverbindung 4b in 35 ml Dimethylformamid/Wasser (2/1) wurden ca. 1.5g Raney-Nickel gegeben und alles für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt, wobei das Produkt ausfiel. Man erhielt 0.19g des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 7.2(1\text{H}), 7.4(1\text{H}), 7.7-8.0(6\text{H}), 8.4(3\text{H})$ und $9.4(1\text{H})$ ppm.

Beispiel 5

2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Methansulfonsäure



50mg des Beispiels 4 wurden analog der Vorschrift 3a in das Dimethansulfonat überführt und lyophilisiert. Man erhielt 60mg des Produktes.

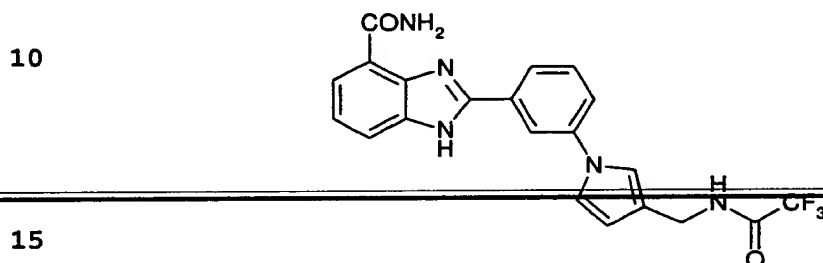
17

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2.3 (6H), 7.4 (2H), 7.8-8.2 (7H), 8.4 (1H), 8.5 (2H), 9.1 (1H) und 9.8 (2H) ppm.

Beispiel 6

5

2(3(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid



a) 2(3-Nitrophenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

20 4.2g (23mMol) 2,3-Diaminobenzoesäureethylester und 3.1 ml
konzentrierte Essigsäure wurden in 100 ml Methanol gelöst.
Anschließend wurden 4.5g (30mMol) 4-Nitrobenzaldehyd, gelöst
in 150ml Methanol, innerhalb von 30Minuten zugetropft. Danach
wurden 6g (30mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 150ml warmen
25 Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles für 20 Minu-
ten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung
auf 50oC und gab 8.3ml konzentrierte Salzsäure zu. Danach
tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 8.6g Natriumsul-
fid-Hydrat in 100ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Mi-
30 nuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und
der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit
wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt
und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase
wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man er-
35 hielt 6.1g des Zwischenproduktes.

b) 2(3-Nitro-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

40 Zu 6g (19.3mMol) der Zwischenverbindung 6a in 70ml Ethanol wurden 4.8g (96mMol) Hydrazinhydrat gegeben und alles für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 4.8g der Zwischenverbindung.

45

18

c) 2(3-Amino-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 Zu 4.7g (15.8mmol) der Zwischenverbindung 6b in 400ml Ethanol wurden 0.5g Palladium-Kohle (10%ig) gegeben und alles mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde der Reaktionsansatz
10 filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 100ml Dimethylformamid aufgenommen und danach mit 70ml Wasser verdünnt. Anschließend wurden 10g Raney-Nickel zugegeben und alles für 2h auf 90°C erwärmt. Danach wurde filtriert und das
15 Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Essigester/Ether kristallisiert, wonach 3.1g des Produktes erhalten wurden.

d) 2(3(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

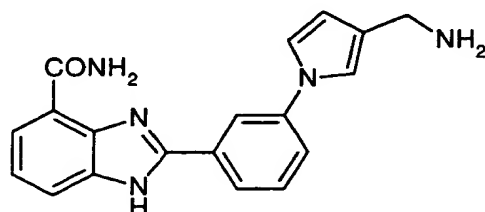
2.2g (8.7mmol) der Zwischenverbindung 6c und 2.8g (10.9mmol) 2,5-Dimethoxy-3-(trifluoracetamidomethyl)tetrahydrofuran wurden in 75ml konzentrierter Essigsäure gegeben und für 15
20 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch an Kieselgel mit dem Fließmittel Essigester/Methanol (10/1) gereinigt. Man erhielt 2.5g des Produktes.

25 MS: m/e = 427 (M⁺).

Beispiel 7

2(3(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35



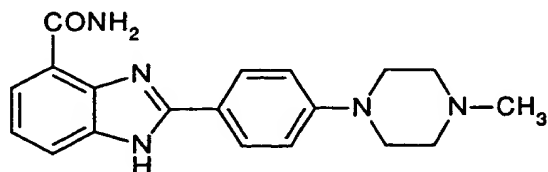
2.3g (5.4mmol) des Beispiels 6 wurden in 100ml Tetrahydrofuran
40 gelöst und mit 0.26g (10.8mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 50ml Wasser, versetzt. Alles wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz durch Zugabe von verdünnter Salzsäure neutralisiert und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der langsam auskristallisierende Niederschlag
45 wurde abgesaugt. Man erhielt 0.61g des Produktes.

M 10 1 199
191H-NMR (CF₃COOD). δ = 4.4 (2H), 7.0 (NH) und 7.8-8.4 (11H) ppm.

Beispiel 8

5 2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10



a) 4(4-Methylpiperazin-1-yl)benzaldehyd

15

20g (161mMol) 4-Fluorbenzaldehyd, 48.4g (483mMol) 1-Methylpiperazin und 22.3g (161mMol) Kaliumkarbonat wurden in 50ml Dimethylformamid gegeben und für 36 Stunden auf 130°C erwärmt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Essigester und 2M Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert. Diese wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 48.7g des Zwischenproduktes.

20

25

b) 2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

30

1.5g (8.3mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 2.2g (10.8mMol) der Zwischenverbindung 8a wurden analog der Vorschrift 6a umgesetzt, wobei man nach einer chromatographischen Reinigung an Kieselgel 2.8g des Produktes erhielt.

35

c) 2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

40

1.35g (3.7mMol) der Zwischenverbindung 8b wurden analog der Vorschrift 6b mit Hydrazin umgesetzt, wobei 1.1g des Produktes anfielen.

d) 2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

g der Zwischenverbindung wurden analog der Vorschrift 6c mit Raney-Nickel behandelt, wonach g des Produktes erhalten wurden.

11.16.1999

20

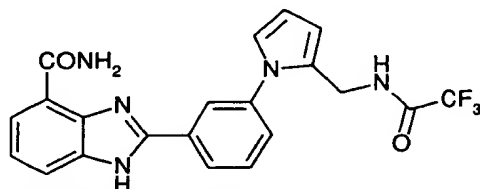
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2.25 (3H), 2.6 (4H), 3.2 (4H), 7.0-8.1 (9H) und 9.5 (1H) ppm.

Beispiel 9

5

2(3(2-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10



15

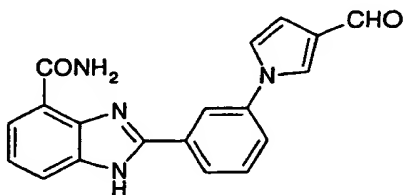
Analog Beispiel 6 wurde aus 2,3-Diaminobenzoesäureethylester, 3-Nitrobenzaldehyd und 2,5-Dimethoxy-2-(trifluoracetamidomethyl)tetrahydrofuran die obige Verbindung hergestellt.

20 ¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 4.5 (2H), 6.3 (2H), 7.3-8.0 (6H), 9.25 (1H) und 9.8 (1H) ppm.

Beispiel 10

25 2(3(3-Formyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30



35 Analog Beispiel 6 wurde aus 2,3-Diaminobenzoesäureethylester, 3-Nitrobenzaldehyd und 2,5-Dimethoxy-tetrahydrofuranyl-3-carbaldehyd die obige Verbindung hergestellt.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 6.8 (2H), 7.3-8.0 (6H), 8.3 (1H), 8.4 (1H),
40 8.6 (1H), 9.2 (1H) und 9.8 (1H) ppm.

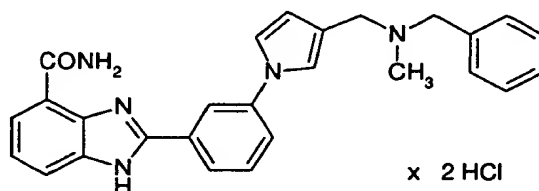
45

Beispiel 11

2(3(3(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

5

10



2.6g (6.0mmol) der Verbindung aus Beispiel 10, 0.74g (6.0mmol)
15 N-Methylbenzylamin, und 0.4ml (6.0mmol) Eisessig wurden in 100ml Ethanol gelöst. Bei Raumtemperatur wurden danach portionsweise 0.38g (6.0mmol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und alles bei Raumtemperatur für 16h gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verdünnt und mit Essig-
20 ester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10/1) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde in Aceton gelöst und mit isopropanolischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt, wobei das
25 Produkt ausfiel und abgesaugt wurde. Man erhielt 0.98g des Produktes.

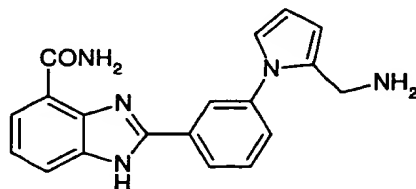
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2.6(3H), 4.1-4.5(4H), 6.6(1H), 7.3-8.0(13H), 8.2(1H), 8.6(1H), 9.1(1H) und 10.8(1H)ppm.

30

Beispiel 12

2(3(2-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35



40

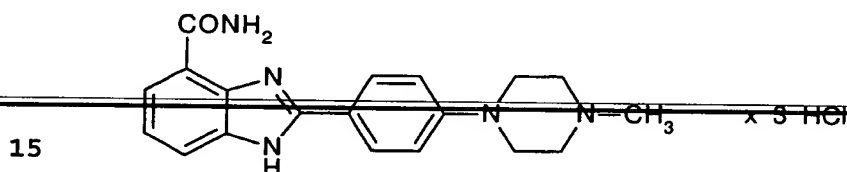
1.0g (2.3mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 wurden in 100ml Wasser gelöst und mit 0.56g (23.4mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in
45 20ml Wasser, versetzt. Alles wurde für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die resultierende wäßrige Phase mit verdünnt-

ter Salzsäure vorsichtig neutralisiert. Der auftretende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 0.55g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 3.8(2H), 6.2(2H), 7.0(1H), 7.35(1H), 7.6-8.1(5H), 8.3(1H), 9.35(1H) und 9.5(1H) ppm.

Beispiel 13

2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
10 x 3 HCl



0.25g des Produktes aus Beispiel 8 wurden in 25ml Essigester/Tetrahydrofuran (4/1) gelöst und tropfenweise mit etherischer Chlorwasserstoffsäure veretzt. Der entstandene Niederschlag wurde mit Aceton behandelt und abgesaugt. Man erhielt 0.25g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2.75(3H), 3.1-3.4(4H), 4.0-4.4(4H), 7.25(2H), 7.5(1H), 7.9-8.1(4H), 8.3(2H), 9.0(breit) und 11.5(breit) ppm.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0.05M NaHCO₃; pH 9.4) zu einer Konzentration von 50µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0.05% Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50µl der Enzymreaktionslösung (5µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8.0, 100mM MgCl₂, 10mM DTT,) 0.5µl PARP (c=0.22µg/µl), 4µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1mg/ml in Wasser), 40.5µl H₂O) mit 10µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40µl einer Substratlösung (4µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8µl NAD-Lösung (100µM in H₂O), 28µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten

M 15 1 199
23

bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein
5 monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

10

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0.05%Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei

Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den
15 monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion un-
20 ter Verwendung von 100µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC₅₀-Wert eines zu
25 messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

30 Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH-5-6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Fall die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in mög-
35 lichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid ≤ 1%), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit < 0.01%, wogegen das erfindungsgemäße Beispiel 2 eine Löslichkeit > 0.5%
40 aufweist.

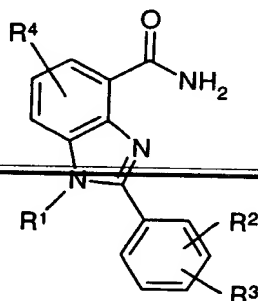
M 16.1.99

Heterozyklisch-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I:

10



15

20 worin

R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR¹¹ oder eine Gruppe R⁵ tragen kann, wobei

25

R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und

R² Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CF₃, CN, NR²¹R²², NH-CO-R²³, OR²¹, wobei

30

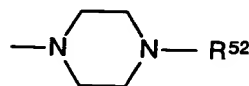
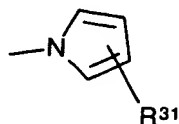
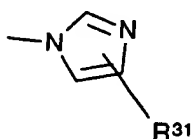
R²¹ und R²² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

35

R²³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R³

40



und

45

R³¹ Wasserstoff, CHO und -(CH₂)_o-(CHR³²)_m-(CH₂)_n-R⁵, wobei

R³² Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, OH und O-C₁-C₄-Alkyl, m, o unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und

M 16.01.99

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

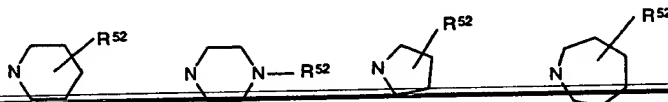
R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

5

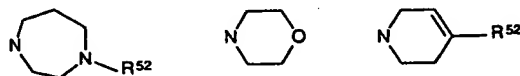
R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

R⁴³ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

10 R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste



15



20

wobei

R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

25

R⁵² Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann,

30

35

ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)-polymerase zur Herstellung von Arzneimitteln.

40

45